effets secondaires qu'elle entraîne, nos résultats suggèrent que des traitements antifibrotiques seraient susceptibles de faciliter l'infiltration des LT dans les régions tumorales. Des études réalisées dans des modèles de tumeurs murines ont permis d'identifier plusieurs protéines responsables de la formation des fibres matricielles. C'est notamment le cas de la lysyl oxydase (LOX), une enzyme qui assemble les molécules de collagène en fibres linéaires et rigides, telles qu'on en observe dans le stroma réactif de tumeurs en progression. Il est intéressant de noter que l'inhibition de l'activité enzymatique de LOX par des drogues pharmacologiques diminue à la fois l'apparition des fibres matri-

cielles autour de la masse tumorale, mais aussi la croissance tumorale [7]. Ces dernières années, plusieurs composants du stroma tumoral ont été ciblés en thérapeutique : citons la vascularisation tumorale avec des anticorps dirigés contre le VEGF (*vascular endothelial growth factor*). La matrice extracellulaire, en raison des effets néfastes sur la capacité des LT à atteindre leurs cibles tumorales, représente, de ce fait, une nouvelle cible d'intérêt dans la lutte contre les cancers solides. ♦

The extracellular matrix: an obstacle to T cell-tumor cell interaction

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Ohtani H. Focus on TILs: prognostic significance of tumor infiltrating lymphocytes in human colorectal cancer. *Cancer Immun* 2007 ; 7 : 4.
2. Salmon H, Franciszewicz K, Damotte D, et al. Matrix architecture defines the preferential localization and migration of T cells into the stroma of human lung tumors. *J Clin Invest* 2012 ; 122 : 899-910.
3. Pivarsci A, Muller A, Hippe A, et al. Tumor immune escape by the loss of homeostatic chemokine expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 19055-60.
4. Molon B, Ugel S, Del Pozzo F, et al. Chemokine nitration prevents intratumoral infiltration of antigen-specific T cells. *J Exp Med* 2011 ; 208 : 1949-62.
5. Dieu-Nosjean MC, Antoine M, Danel C, et al. Long-term survival for patients with non-small-cell lung cancer with intratumoral lymphoid structures. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 4410-7.
6. Lu P, Weaver VM, Werb Z. The extracellular matrix : a dynamic niche in cancer progression. *J Cell Biol* 2012 ; 196 : 395-406.
7. Levental KR, Yu H, Kass L, et al. Matrix crosslinking forces tumor progression by enhancing integrin signaling. *Cell* 2009 ; 139 : 891-906.

NOUVELLE

Tolérance maternelle du fœtus

Le rôle d'un enhancer de *Foxp3* lors de l'émergence des mammifères euthériens

Laure Coulombel

médecine/sciences, 2 rue d'Alésia,
75014 Paris, France.
laure.coulombel@inserm.fr

► Chez les mammifères, l'instauration d'une tolérance maternelle aux alloantigènes paternels exprimés par le fœtus est indispensable à la survie de ce dernier, et donc au succès reproductif. Divers mécanismes restreignent la réponse des lymphocytes T alloréactifs maternels vis-à-vis des antigènes fœtaux : inactivation des T maternels, faible efficacité de la présentation antigénique, faible expression des molécules du CMH (complexe majeur d'histocompatibilité) par le placenta, entre autres. Compte tenu de leur importance dans la suppression des réponses immunes inappropriées ou excessives (voir les deux synthèses récemment publiées dans *médecine/sciences* [1, 2]) (→), l'implication

(→) Voir m/s n° 6-7, juin-juillet 2012, page 646 et n° 8-9, août-septembre 2012, page 757

des lymphocytes T régulateurs (Treg, CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺) dans la tolérance maternelle vis-à-vis du fœtus a naturellement été envisagée. De fait, leur nombre augmente durant la grossesse normale, et des taux bas ont été observés dans des états de prééclampsie ou des fausses-couches spontanées. Mais sans plus de précision sur le rôle de ces cellules immunosuppressives dans la réponse immunitaire maternelle aux antigènes paternels. A. Rudensky et son équipe (University of Washington, Seattle, États-Unis) répondent à cette question en démontrant, chez la souris, que seule la sous-population des Treg induits à partir des lymphocytes T CD4⁺ périphériques (pTreg) maternels, et non les Treg qui naissent dans le

thymus (tTreg), contribuent à la tolérance fœtale. L'élégance et la rigueur de la stratégie expérimentale et de l'analyse phylogénique qui l'accompagne font de cet article publié dans *Cell* [3] un remarquable exemple de la subtilité dont font preuve les organismes pour assurer le succès de leur reproduction dans une finalité évolutive. On sait que l'induction de l'expression du gène *Foxp3* est requise pour que les lymphocytes T naïfs périphériques se différencient en pTreg et que le TGF-β (*transforming growth factor*) et l'acide rétinoïque y contribuent. Or, les auteurs ont précédemment identifié une séquence intronique de type *enhancer* (CNS1), en aval du gène *Foxp3*, qui contient des éléments de réponse

Figure 1. Schéma de la stratégie expérimentale révélant l'induction de pTreg spécifiques d'un antigène paternel. Les lymphocytes T d'une souris B6 (H2^b) exprimant un TCR spécifique d'un peptide I-E^d présenté par une molécule CMH H-2^b (B6), et pourvus ou dépourvus de la séquence CNS, sont injectés à des souris B6 dépourvues de lymphocytes T (TCRβγ^{-/-}, incapables de recombiner les gènes du TCR) (1). Ces souris B6 TCRβγ^{-/-} sont croisées avec un mâle BALB/C (2). Le fœtus exprime donc l'antigène peptidique I-E^d paternel, présenté par le CMH des cellules présentatrices d'antigène de la femelle gestante B6 (3). Ce peptide est reconnu par le TCR des lymphocytes T transfusés. Il en résulte l'activation des lymphocytes T, et l'enhancer CNS induit la transcription de *Foxp3*, qui enclenche la reprogrammation des lymphocytes T périphériques en Treg (4). Ceux-ci modèrent la réponse allogénique aux antigènes paternels et permettent à la gestation de se poursuivre. En l'absence de CNS, l'induction de *Foxp3* n'a pas lieu, et aucun pTreg n'est induit, aboutissant à la perte de 50 % des embryons (5). Si la souris B6 est croisée avec un mâle B6 (B) (situation syngénique), aucun antigène paternel n'est reconnu comme étranger, et l'effet modulateur des Treg n'est pas requis. La gestation se poursuit que l'enhancer CNS soit ou non exprimé. Les Treg issus du thymus sont présents dans tous les cas, inchangés, et n'ont pas été représentés.

à Smad3 (un intermédiaire clé de la voie du TGF-β) et à l'acide rétinolique. CNS1 facilite la conversion des LT CD4 en Treg, mais n'a aucun rôle dans la genèse des Treg thymiques. Les auteurs ont utilisé cet outil de façon très astucieuse pour cibler spécifiquement les pTreg lors de la gestation (Figure 1). Le modèle consiste à prélever les lymphocytes T de souris B6 (H2^b) pourvues ou non de la séquence CNS1, et qui expriment aussi (par transgénèse) un TCR qui reconnaît un alloantigène paternel

(BALB/C, H2^d) lorsqu'il est présenté par le CMH de classe II des cellules présentatrices d'antigène (CPA) B6 (H2^b). Ce complexe peptide-CMH est très exprimé chez les fœtus F1 issus du croisement de femelles B6 x mâles BALB/C. Les lymphocytes T Foxp3⁻CD4⁺ (± CNS1) sont injectés à des souris femelles B6 dépourvues de lymphocytes T (*knock out pour Tcrβδ*) ; celles-ci sont accouplées avec des mâles BALB/C, créant un fœtus « allogénique » (Figure 1). Si les lymphocytes T B6 injectés aux souris

receveuses B6 gestantes contiennent la séquence CNS1, une population Foxp3⁺CD4⁺ (0,5 à 1 % des CD4⁺) est induite, indiquant une conversion de certains LT CD4⁺ en pTreg spécifiques de l'alloantigène paternel présenté par les CPA B6 ou F1, et la gestation se poursuit. En l'absence de l'enhancer, il n'y a aucune émergence de pTreg Foxp3⁺ chez les femelles gestantes et le taux de résorption fœtale est accru. Il touche 10 à 50 % des embryons chez 50 % des femelles gestantes (Figure 1).

En revanche, le croisement de ces souris femelles B6 avec des mâles B6, qui crée des fœtus syngéniques non immunogènes, n'entraîne aucune induction de pTreg Foxp3⁺. La pénétrance de ce phénotype *CNS1*^{-/-} est incomplète : cela s'explique par la multiplicité des mécanismes de tolérance des alloantigènes paternels, mais aussi par le temps de gestation court chez la souris, ce qui peut aussi atténuer les conséquences de l'absence de *CNS1*, qui seraient probablement plus sévères chez les espèces à gestation longue. L'ablation totale des Treg (thymiques et périphériques induits) chez des souris Foxp3^{DTT} knock-in traitées par la toxine diphtérique n'aggrave pas le taux de résorption fœtale observé chez les souris *CNS1*^{-/-} dépourvues des seules pTreg, suggérant un rôle minime des tTreg. Ces derniers curieusement ne compensent pas l'absence de pTreg, leur nombre et leur fonction ne variant pas en l'absence de *CNS1* ; c'est une indication de l'indépendance des deux sous-populations tTreg et pTreg. L'analyse histologique des placentas des femelles B6 *CNS1*^{-/-} révèle des anomalies vasculaires (épaississement des parois vasculaires, nécrose des artères spiralées, thrombose des vaisseaux décidaux, oedème) caractéristiques d'une réponse immune inflammatoire et qui peuvent rappeler certains aspects des placentas humains

lors de prééclampsies [4]. L'exploration du statut et de la fonction des pTreg induites pourrait être fructueuse en clinique obstétricale. L'aspect phylogénique est l'autre versant passionnant de cet article : la séquence *CNS1* est très conservée, mais uniquement présente chez les mammifères eutheriens, et absente des marsupiaux, monotrèmes et non-mammifères comme le poisson zèbre, et aucune séquence *enhancer* de Foxp3, répondant au TGF-β, n'a pu être trouvée chez le poisson zèbre et l'opposum. L'insertion de cet *enhancer* se serait faite *via* un rétrotransposon de type SINE (famille MIR) au moment de l'émergence des mammifères placentaires [5]. Comme si l'interaction accrue entre la mère et le fœtus que crée la présence d'un placenta requiert simultanément l'induction d'une tolérance immune maternelle active pour accepter la « greffe fœtale » immuno-incompatible et ainsi assurer le succès de la reproduction et donc faire du placenta un avantage évolutif. C'est un exemple d'« *exaptation* », terme par lequel S.J. Gould en 1992 désignait le rôle positif des rétrotransposons, permettant au génome de l'hôte d'acquérir une nouvelle fonctionnalité favorable à la pression évolutive [6]. A. Dupressoir et T. Heidman ont développé récemment un autre exemple

dans ces colonnes de captation et d'insertion de séquences d'enveloppes rétrovirales ancestrales codant pour les syncytines, et accompagnant l'émergence des espèces à placenta chorioallantoïque [7]. ♦

Maternal tolerance of the fetus: the key role of Foxp3 enhancer

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Siri A, de Boysson H, Boursier G. Actualité sur les lymphocytes T régulateurs CD4⁺. *Med Sci (Paris)* 2012 ; 28 : 646-51.
2. Boursier G, Siri A, de Boysson H. Utilisation des lymphocytes T régulateurs en thérapies cellulaires dans les maladies auto-immunes. *Med Sci (Paris)* 2012 ; 28 : 757-63.
3. Samstein RM, Josefowicz SZ, Arvey A, et al. Extrathymic generation of regulatory T cells in placental mammals mitigates maternal-fetal conflict. *Cell* 2012 ; 150 : 29-38.
4. Rigourd V, Chelbi ST, Vaiman D. La pré-éclampsie. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 1017-9.
5. Proudhon C, Bourc'his D. Évolution de l'empreinte parentale chez les mammifères : quelle ménagerie ! *Med Sci (Paris)* 2010 ; 26 : 497-503.
6. Brosius J, Gould SJ. On « nomenclature » : a comprehensive (and respectful) taxonomy for pseudogenes and other « junk » DNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992 ; 89 : 10706-10.
7. Dupressoir A, Heidmann T. Les syncytines : des protéines d'enveloppe rétrovirales capturées au profit du développement placentaire. *Med Sci (Paris)* 2011 ; 27 : 163-9.

Bon de commande

À retourner à EDK, 25, rue Daviel - 75013 Paris
Tél. : 01 58 10 19 05 - Fax : 01 43 29 32 62 - E-mail : edk@edk.fr

NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir l'ouvrage **Hépatite B** : 54 € + 3 € de port = **57 € TTC** offre exceptionnelle réservée aux abonnés à m/s jusqu'au 31 décembre 2010

en exemplaire, soit un total de €

☐ Par chèque, à l'ordre de **EDK**

☐ Par carte bancaire : ☐ Visa ☐ Eurocard/Mastercard

Carte n° |

Signature :

Date d'expiration : | | | | | |

N° de contrôle au dos de la carte : | | | | |

Hépatite B

Jean-Michel Pawlotsky
Daniel Dhumeaux

ISBN : 978-2-8425-4131-6 576 pages